

Aus dem Neuropathologischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

ELEKTROKARDIOGRAPHISCHE VERÄNDERUNGEN BEI
EXPERIMENTELLER INTRACRANIELLER HYPERTENSION

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

1973

vorgelegt von

Clemente Soriano - Bazán

Zaragoza/Spanien

Aus dem Neuropathologischen Institut der Freien Universität
Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Elektrokardiographische Veränderungen bei
experimenteller intracranieller Hypertension

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Clemente Soriano - Bazán
Zaragoza/Spanien

Referent: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Korreferent: Prof. Dr. G. Neuhaus



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23.2.1973

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>S.</u>
1. Einleitung	3
2. Material und Methoden	4
2.1. Material	4
2.2. Methoden	4
2.2.1. Intracranielle Drucksteigerung	5
2.2.2. Intracranielle Druckmessung	6
3. Ergebnisse	7
3.1. EKG-Veränderungen	7
3.1.1. Veränderungen der ST-Strecken	12
3.1.2. Veränderungen der QT-Intervalle	13
3.1.3. Frequenzveränderungen und Arrhythmien	14
3.1.4. Veränderungen der T-Wellen	16
3.2. Veränderungen des arteriellen Systemdrucks	16
3.3. Abbildungen	18
4. Diskussion	24
5. Zusammenfassung	37
6. Literaturverzeichnis	39

ABKÜRZUNGEN

pArt	arterieller Blutdruck
pIC	intracranieller Druck
p ^p	zerebraler Perfusionsdruck
EKG	Elektrokardiogramm
EEG	Elektroencephalogramm
K.T.	Kammertachykardie
sEs	supraventrikuläre Extrasystolen
vEs	ventrikuläre Extrasystolen
ZNS	Zentralnervensystem

ELEKTROKARDIOGRAPHISCHE VERÄNDERUNGEN BEI EXPERIMENTELLER INTRACRANIELLER DRUCKERHÖHUNG

1. EINLEITUNG

Seit Jahren ist es, sowohl durch tierexperimentell gewonnene Erkenntnisse, als auch durch klinische Beobachtungen bekannt, daß bemerkenswerte Beziehungen zwischen Zentralnervensystem und Elektrokardiogramm bestehen.

Die Systematisation der bisher erhobenen Befunde wird erschwert einerseits durch die Verschiedenheit der angewandten Techniken und den unterschiedlichen Voraussetzungen, unter denen die Versuche durchgeführt wurden, andererseits durch die Mannigfaltigkeit der beschriebenen klinischen Fälle hinsichtlich Ursache, Ausmaß und Lokalisation der zerebralen Prozesse.

Die elektrokardiographischen Veränderungen, die in Zusammenhang mit ZNS-Affektion auftreten, lassen oft an das Vorliegen einer primären Herzerkrankung denken (BYER, ASHMAN, TOTH, 1947, LEVINE 1953, BEARD, ROBERTSON, ROBERTSON 1959, NEDLINA 1970). Daraus ergibt sich die Bedeutung der frühzeitigen Erkennung solcher sekundärer EKG-Alterationen bezüglich der therapeutischen Konsequenzen. Wir haben deswegen bei tierexperimentellen Versuchen intracranielle Drucksteigerung ausgelöst und versucht, die dadurch entstandene EKG-Alterationen zu analysieren, die Ergebnisse mit der bereits vorhandenen Literatur zu vergleichen und zu einer einheitlichen Interpretation zu kommen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. MATERIAL

Für die Versuche wurden 20 ausgewachsene Tiere beider Geschlechter verwandt: 10 Katzen (*Felis catus*, 2-4,5 kg), 10 Rhesusaffen (*Maccacca mulatta*, 3-4,5 kg). Bei allen Tieren wurde zunächst das Ausgangs-EKG, das EKG bei erhöhtem intracraniellen Druck und zuletzt nach Entlastung beurteilt.

2.2. METHODE

Vor Einleitung der eigentlichen Versuche wurden alle Tiere mit Nembutal (40-50 mg/kg) und 0,3 mg Atropin narkotisiert. In einigen Fällen waren zusätzliche Ätherinhalationen notwendig. Außerdem wurden die Tiere mit Alloferin (2 mg/kg) oder zu Intubation anfangs mit Pantolax relaxiert und nach Intubation mit einer Starling-Pumpe beatmet. Die Atemluft wurde dabei angefeuchtet.

Die Operation wurde unter sterilen Kautelen durchgeführt. Den Tieren wurden 1-2 Mill. E. Penicillin i.m./die verabreicht.

Vor Versuchsbeginn wurde durch die freipräparierte A. Femoralis ein Katheter in die Aorta, in der Regel bis zur Höhe des Aortenbogens eingeführt. Über diesen Katheter konnte in allen Fällen der arterielle Systemdruck über einen Statham-Druckwandler ständig registriert werden.

Aus diesem Aortenkatheter erfolgte auch regelmäßig

Blutentnahme zur Kontrolle der arteriellen Blutgase. Zur Erhaltung des Mineral- und Wasserequilibrium wurden entsprechende Flüssigkeitsmengen infundiert: 70% Sterofundin (Na^+ 322 mg, K^+ 15,6 mg, Ca^{++} 10 mg, Mg^{++} 2,4 mg, Cl^- 3 mg, Lactat^- 401 mg ad 100 ml a.dest.), 20%ige Glucose und 10%iges Rheomacrodex.

Durch Legen eines Blasenkatheters und Messen der Urinmenge ließ sich eine genaue Flüssigkeitsbilanz gewährleisten. Die Körpertemperatur wurde mit einem rektal eingeführten Thermometer kontrolliert und mit Hilfe eines Heizkissens zwischen 36° und 38° C gehalten.

Das EEG wurde mit Nadelelektroden fronto-dorsal paramedian über der rechten und linken Hemisphäre abgeleitet. Das EKG wurde ebenfalls über Nadelelektroden, entsprechend den Ableitungen nach Eindhoven und Goldberger registriert. Zusätzlich wurde eine praecordiale Ableitung in der Mammialarlinie (6.ICR) geschrieben. Meist wurde die Standardableitung II als Dauerschreibung aufgenommen. Wahlweise wurden auch die übrigen Ableitungen registriert.

2.2.1. INTRACRANIELLE DRUCKSTEIGERUNG

Es wurden zwei Techniken angewandt: Nach Freilegung der Kalotte wurde ein kleines parietales nach innen konisch verengtes Bohrloch angelegt. Nach Verschuß dieses Loches mit einem Gummistopfen und Fixierung mit Histacry N ließ sich durch den Stopfen eine Kanüle flach in den subarachnoidalen Raum stechen. Damit war eine vollkommene Abdichtung des intracraniellen Raumes gesichert. Die Kanüle wurde durch ein

Y-Stück mit einem Statham-Druckwandler und einer Infusionspumpe, die Elektrolytlösung in den intracraniellen Raum injizierte, verbunden.

In anderen Fällen wurde eine intracranielle Drucksteigerung dadurch erzielt, daß in der Parietalregion ein Ballon in den epiduralen Raum eingelegt wurde. Nach Abdichtung der Trepanationsstelle konnte entsprechend dem gewünschten intracraniellen Druck der Ballon mit Flüssigkeit gefüllt oder entleert werden.

Zur Erzeugung einer zerebralen Ischämie wurde der Ballon soweit mit Flüssigkeit gefüllt, bzw. durch die Nadel so viel Flüssigkeit instilliert, daß der intracranielle Druck den arteriellen Systemdruck um ca. 10% überschritt.

2.2.2. INTRACRANIELLE DRUCKMESSUNG

Entsprechend der für die intracranielle Drucksteigerung angewandten Technik wurde der Liquordruck entweder über eine flach subarachnoidal gelegene Kanüle oder über einen epiduralen Ballon gemessen. Der Ballon wurde dafür mit ca. 0,2 - 0,5 ml Flüssigkeit gefüllt.

3. ERGEBNISSE

3.1. EKG-VERÄNDERUNGEN

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf 10 Rhesusaffen und 10 Katzen. Bei den Tieren war entweder durch einen epiduralen Ballon oder durch Flüssigkeitsinstillation im subarachnoidalen Raum der Hirndruck erhöht worden. In der Regel wurde die Standard-Ableitung II registriert. Abwechselnd wurden alle Ableitungen geschrieben.

Zur Beurteilung wurde die Ableitung II des Ausgangs-EKG bei erhöhtem intracraniellen Druck und nach Druckentlastung herangezogen.

Ausgewertet wurden die Frequenz, das QT-Intervall, die ST-Strecke, die T-Welle und das Auftreten von Rhythmusstörungen. Eine Beschränkung auf diese Parameter schien zweckmäßig, weil sich hauptsächlich bei diesen unter den beschriebenen Versuchsbedingungen wesentliche Veränderungen zeigten.

Die einzelnen Ergebnisse sind in den folgenden 4 Tabellen, getrennt nach Tierart und veränderten intracraniellem Druck, zusammengestellt:

WÄHREND INTRACRANIELLER DRUCKSTEIGERUNG

Katze Nr.	ST-Strecke	QT-Intervall	Frequenz	Rhythmus- störungen	T-Wellen	p ^p
1	monophasische Hebung	verlängert	unverändert	nach 37" Tri- und Bigeminus. Nach 70" KT (42 und 24")	positiv breit, später dipha- sisch (+,-)	0 während 16'
2	erst mono- phasische He- bung, danach muldenförmige Senkung	relativ ver- längert	erhöht	nach 28" vES (14"), dann KT (90")	diphasisch (+,-)	0 während 20'
3	gesenkt flach	relativ ver- längert	unverändert	0	diphasisch (+,-) breit	0 (14') 40 (7')
4	muldenförmig gesenkt	relativ ver- längert	gering erhöht	0	positiv flach	0-40 während 18'
5	gesenkt flach	relativ ver- längert	erhöht	nach 30" vES, nach 6" KT über 2'	positiv flach	0-40 während 10'
6	O-Linie	verlängert	gesteigert	vES und KT über 2' 30"	positiv breit und hoch	0 während 20'
7	starke mono- phasische Hebung	verlängert	erhöht	nach 112" Bigeminus ca. 9'	diphasisch (++, -)	0 während 20'
8	O-Linie	relativ ver- längert	unverändert	0	positiv breit	0 während 20'
9	konvexförmige Senkung	relativ ver- längert	erhöht	nach 28" vES, nach 70" KT (28")	diphasisch (-,+) später positiv breit und hoch	0 während 20'
10	monophasische Hebung	relativ ver- längert	erhöht	nach 12" vES (3"), danach KT (10")	diphasisch (+,-) breit	0 während 20'

NACH INTRACRANIELLER DRUCKENTLASTUNG

Katze Nr.	ST-Strecke	QT-Intervall	Frequenz	Rhythmus- störungen	T-Welle	Zeitintervall nach Ent- lastung
1	konkavförmige Hebung	verlängert	erniedrigt	0	positiv breit, später zwei- gipfelig	unmittelbar und alle 30'
2	monophasische Hebung	verlängert	erniedrigt	KT nach 38 Stunden (17')	diphasisch (+,-), später tief negativ	unmittelbar und alle 30'
3	mulden- und konvexförmig gesenkt	verlängert	unverändert	0	positiv flach, später tief negativ	unmittelbar und alle 30'
4	geringgradig gehoben	verlängert	erniedrigt	0	positiv hoch breit	unmittelbar und alle 30'
5	O-Linie	verlängert	erniedrigt	0	positiv breit	unmittelbar nach 30 und 60'
6	O-Linie, dann konvexförmig gesenkt	verlängert	gering erhöht	0	diphasisch (+,-) terminal tief negativ	unmittelbar und alle 30'
7	O-Linie	verlängert	unverändert	0	positiv breit	unmittelbar und alle 30'
8	O-Linie	verlängert	erniedrigt	0	positiv breit	unmittelbar und alle 30'
9	konvexförmig gesenkt	verlängert	erniedrigt	0	positiv breit, später dipha- sisch (-, +)	unmittelbar und alle 30'
10	geringgradige Hebung	gering ver- längert	erniedrigt	0	diphasisch (+,-) breit	unmittelbar und alle 30'

WÄHREND INTRACRANIELLER DRUCKSTEIGERUNG

Affe Nr.	ST-Strecke	QT-Intervall	Frequenz	Rhythmusstörungen	T-Wellen	p ^p
1	muldenförmig flach gesenkt	verlängert	unverändert	Ø	diphasisch (-,+), flach breiter	0 während 20 Minuten
2	geringgradig gesenkt	relativ verlängert	stark erhöht	Ø	spitz positiv	80-20 während 39 Minuten 0 ca. 30 Sekunden
3	erst monophasisch gehoben, danach muldenförmig gesenkt	verlängert	erhöht	Bigeminus nach 3 Minuten	diphasisch (-,+), breiter	0 während 17 Minuten
4	monophasisch angehoben	verlängert	unverändert	vES, elektr. Alternans, nach Sekunden KT von 15-16 Sek. Dauer	positiv, breit	0 während 12 Minuten
5	unverändert	verlängert	unverändert	Ø	doppelgipfelig höher und breiter	0 während 20 Minuten
6	monophasisch deformierte Hebung	verkürzt	erhöht	KT von 30 Sek. Dauer	doppelgipfelig flach, später diphasisch(++,-)	0 während 18 Minuten
7	muldenförmig gesenkt	relativ verkürzt	erhöht	Ø	spitz positiv	20-30 während 20 Minuten
8	zeitweise Hebung	relativ verlängert	erhöht	nach 40 Sek. KT während 70 Sek., dann vereinzelte vES	positiv flach breit doppelgipfelig	0 während 20 Minuten
9	tief gesenkt	verlängert	erhöht	während des steilen pART-Anstiegs Bigeminus; nach 56 Sekunden KT ca. 20"	diphasisch (-,+), breit	0 während 40 Minuten
10	0-Linie	verlängert	erhöht	vES (Trigeminus) über 2', dann KT 98"	positiv hoch, breit	40-20 während 14 Minuten

NACH INTRACRANIELLER DRUCKENTLASTUNG

Affe Nr.	ST-Strecke	QT-Intervall	Frequenz	Rhythmus- störungen	T-Welle	Zeitintervall nach Entlastung
1	unverändert	verlängert	erniedrigt	0	diphasisch (-,+) breit	unmittelbar alle 30'
2	zeitweise tiefer gesenkt	verlängert	unverändert	sofort nach Entlastung Trigeminus (1 1/2')	positiv, spitz und breit	unmittelbar 5' und alle 30'
3	monophasisch deformierte Hebung	verlängert	unverändert	0	diphasisch (+,-), später breit negativ	unmittelbar, nach 16 und 30'.
4	monophasisch deformierte Hebung	verlängert	erniedrigt	Bigeminus 6'	diphasisch (+,-)	unmittelbar und alle 30'
5	unverändert	verlängert	unverändert,	0	positiv breit, angedeutet doppelgipfelig	unmittelbar und alle 30'
6	erst mono- phasisch de- formierte He- bung, dann O-Linie	verlängert	gering er- niedrigt	0	negativ	unmittelbar und alle 30'
7	O-Linie	verlängert	gering er- niedrigt	0	positiv breit, später doppel- gipfelig flach	unmittelbar und alle 30'
8	gering ange- hoben	verlängert	gering er- niedrigt	0	diphasisch (-,+) breit	unmittelbar und alle 30'
9	monophasische Hebung	verlängert	erniedrigt	0	negativ breit	unmittelbar und alle 30'
10	konvexförmig gesenkt	stark verlän- gert	unverändert	KT während 15'	tiefe praeter- minale Negati- vität	unmittelbar und alle 30'

3.1.1. VERÄNDERUNGEN DER ST-STRECKEN

Bei den beiden Tiergruppen verlief im Ausgangs-EKG die ST-Strecke entweder in der Null-Linie oder sie war geringgradig abgesunken.

Während der Hirndrucksteigerung sahen wir bei 7 Tieren - 4 Katzen und 3 Affen - eine deutliche monophasisch deformierte Hebung der ST-Strecke. Bei 3 Affen sahen wir eine muldenförmige Senkung, in 2 Fällen davon deutlich ausgeprägt.

Zwei Katzen wiesen eine muldenförmige, eine andere eine konvexförmige Senkung der ST-Strecken auf. Bei den übrigen sieben Tieren waren keine wesentlichen Veränderungen zu erkennen.

Den genannten Alterationen waren im allgemeinen Rhythmusstörungen ventriculärer Genese vorausgegangen. Die positiven Verschiebungen der ST-Strecken waren fast immer aufgetreten in Fällen, wo man aufgrund der Blutdrucksteigerung eine starke sympathicotonische Reaktion annehmen mußte.

Eine direkte Abhängigkeit der ST-Veränderungen von der Dauer des erhöhten intracraniellen Druckes scheint nicht vorzuliegen.

Nach Entlastung des intracraniellen Druckes werden bei den Katzen in vier Fällen positive Verschiebungen der ST-Strecken nachweisbar, in zwei Fällen allerdings geringen Grades. Ein einziger Fall zeigte eine monophasisch deformierte Hebung der ST-Strecken.

Bei drei Tieren ließ sich eine konvexförmige Senkung feststellen.

Drei Affen zeigten unmittelbar nach dieser Druckentlastung monophasisch deformierte Hebung der ST-Strecke, bei einem vierten ließ es sich erst eine Stunde danach beobachten. Ein anderer zeigte eine konvexförmige Senkung der ST-Strecke.

Bei den erwähnten Tieren dauerte die Hirnischämie (bei $p^D = 0$) in der Regel 20 Minuten. Bei drei Tieren betrug die Dauer der Ischämie 12, 14 und 40 Minuten.

Die ST-Strecken zeigen also in ihren Veränderungen während der Hirndruckerhöhung und nach der Druckentlastung keine einheitliche Tendenz.

Außerdem läßt die fortlaufende Beobachtung des EKG im Zusammenhang mit der ST-Alteration keine pathologischen Q-Zacken und keinen typischen Ablauf eines Infarktbildes beobachten.

3.1.2. VERÄNDERUNGEN DES QT-INTERVALS

Bei fast allen Tieren kam es während des beschriebenen Versuchsablaufes mit Erhöhung des intracraniellen Drucks und dann Entlastung zu einer stetigen absoluten oder relativen Verlängerung der QT-Zeit. Generell läßt sich aus den Versuchsergebnissen entnehmen, daß beim Abschluß des Versuches jeweils eine QT-Zeit erreicht wurde, die meistens länger als beim Versuchsbeginn war.

3.1.3. FREQUENZVERÄNDERUNGEN UND ARRHYTHMIEN

Die Ausgangsfrequenzen waren nicht nur im Vergleich zwischen den beiden Tiergruppen, sondern auch innerhalb dieser sehr verschieden. Sie schwankten von 140 bis 240/M.

Wir sahen während des Versuchsablaufes bei den meisten Tieren eine Frequenzzunahme, die der Erhöhung des intracraniellen Drucks parallel lief. Nach der Entlastung kam es in der Regel zu einem allmählichen Rückgang der Herzfrequenz.

Die in der Tabelle erfaßten Frequenzveränderungen entsprechen einerseits den Werten nach maximaler Druckbelastung, andererseits denen nach der Entlastung.

Bei 12 Tieren - 5 Affen und 7 Katzen - beobachteten wir bei hohem intracraniellen Druck nach Erreichen eines Hirnperfusionsdruckes von 0, das Auftreten von Arrhythmien ventriculärer Genese.

Bei 8 Tieren traten zunächst ventriculäre Extrasystolen in Bigemini- bzw. Trigemini-Form auf. Nach Sekunden Kammertachycardien, die 12-90 Sekunden anhielten. Die Extrasystolen waren im allgemeinen 12 Sekunden bis maximal 3 Minuten nach Erreichen eines Perfusionsdruckes von 0 zu beobachten.

Bei 4 Tieren traten im Anschluß des steilen Anstiegs des arteriellen Druckes Kammertachycardien von maximal 2 Minuten, 30 Sekunden Dauer auf.

Bei einem Affen konnten wir während des steilen Druckanstiegs das Auftreten von Extrasystolen feststellen.

Jedoch war es das einzige Tier, das bereits vor der Hirnischämie im EKG Extrasystolen zeigte. Bei einem anderen Affen kam es bei einem p^D von 20 zu vES und zu K.T.

Bei den Tieren - 4 Affen und 3 Katzen - die keine Rhythmusstörungen zeigten, konnte auch keine wesentliche Steigerung des arteriellen Druckes festgestellt werden.

Nach Entlastung des Hirndruckes sahen wir im unmittelbaren Anschluß bei 3 Affen Arrhythmien. Einer von ihnen (A 2) war über 30 Minuten einem Hirnperfusionsdruck von 80-20 ausgesetzt. Nach Erreichen eines p^D von 0 stieg die p_{Art} auf 240 mm an. Nach 30 Sekunden wurde der Hirndruck entlastet. Erst dann traten die Rhythmusstörungen auf. Es liegt nahe, diese Erscheinung als Nachwirkung einer gerade ausgelösten sympathischen Reaktion zu interpretieren.

Deswegen erscheinen für das Auftreten von Arrhythmien nach Druckentlastung die Dauer und das Ausmaß des Hirndruckes und des Perfusionsdruckes wichtig zu sein.

In der Gruppe der Katzen beobachteten wir ca. 38 Stunden nach dem Hirntod eine Kammertachycardie, die ca. 17 Minuten anhielt (K 2). Dieser Fall jedoch läßt sich wahrscheinlich in erster Linie auf das Vorliegen hypoxisch und zum Teil Substratmangelbedingte hypotoxidotische Myocardveränderungen, die die ektopische Reizbildung begünstigt haben, erklären. Dafür sprechen auch die ausgeprägte anhaltende Hypotension und die schweren Erregungsrückbildungsstörungen im EKG-Bild.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei rascher Erhöhung des pIC die Herzfrequenz zunimmt und häufig Rhythmusstörungen ventriculären Ursprungs auftreten. Nach Entlastung ist eine Normalisierung oder Verlangsamung der Herzfrequenz gegenüber dem Ausgangswert zu beobachten.

3.1.4. VERÄNDERUNGEN DER T-WELLEN

Die T-Wellen fielen durch die polymorphen Veränderungen auf, wobei sie als häufigstes Merkmal Positivität und Verbreiterung der Ausschläge aufwiesen. Nach erhöhtem intracraniellen Druck war in der Regel eine Zunahme, nach Entlastung eine Abnahme der Amplituden zu beobachten. Bei 7 Tieren wurden tiefe, breite T-Negativitäten - und zwar ausschließlich sowohl unmittelbar, als auch Stunden nach der Druckentlastung - festgestellt. Bei der Gruppe der Affen sahen wir nach Druckanstieg und -entlastung insgesamt 5mal flache positive breite zweigipfelige Endzacken, bei den Katzen einmal. In den übrigen Fällen kamen biphasische (+,- bzw. -,+) T-Zacken zur Darstellung, die in der Regel tiefe prae- oder terminale Negativität zeigten.

3.2. VERÄNDERUNGEN DES ARTERIELLEN SYSTEMDRUCKS

Im allgemeinen konnten wir während unserer Versuche eine fast synchrone Steigerung des arteriellen Druckes bei pIC-Erhöhungen verschiedener Intensität beobachten. Die maximalen Werte des arteriellen Druckes sahen wir bei einem Hirnperfusionsdruck von 0. Öfters trat erst die pArt-Erhöhung auf, wenn p^D auf Null gesenkt war. Nach dem raschen steilen Anstieg blieb der Blutdruck manchmal

in den ersten Minuten unverändert, meistens begann er sich langsam progressiv zu senken. Nach Entlastung des Hirndruckes war der Abfall des arteriellen innerhalb von Sekunden rasch und beträchtlich. Bei einer Katze (K 6) wurde ca. 14 Stunden nach dem Hirntod erneut der pIC erhöht. Dabei wurde eine Steigerung des arteriellen Systemdrucks von 200 mm Hg und ein Hirnperfusionsdruck von 0 erreicht. Die Herzfrequenz stieg geringgradig an. Das EKG zeigte eine bedeutende Zunahme der T-Amplitude und Verlängerung des QT-Intervalls , aber keine Rhythmusstörungen.

3.3. ABBILDUNGEN

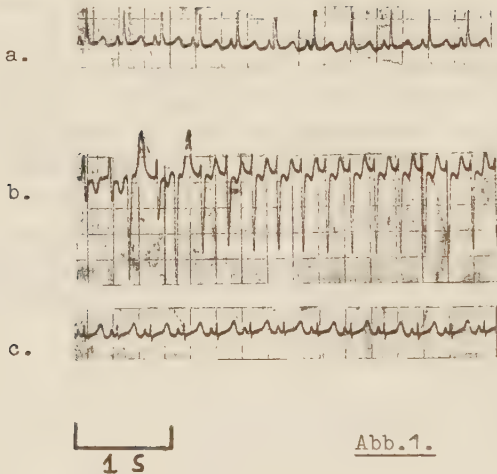


Abb.1.

Abb.1: Katze Nr.6 EKG Abl.II.

a. Ausgangs-EKG. b.Ventriculäre Extrasystolen und Kammertachycardie unmittelbar nach Erreichen eines Hirnperfusionsdruckes von 0. c. Sinustachycardie nach der Rückbildung der Rhythmusstörungen. Zunahme der Breite und Amplituden der T-Wellen mit Verlängerung des QT-Intervalls.

Abb.2a: Katze Nr.6. Ca. 14 Stunden nach der intracraniellen Druckentlastung zeigt das EKG Zeichen einer Ischämie bzw. Läsion im Bereich der Herzvorderwand. 15 Minuten später (Abb.2b) wurde der intracranielle Druck auf 200 mm Hg erhöht. pArt stieg von 60 auf 200 mm Hg, die Herzfrequenz von 130 auf 140/M. an. Die Tatsache, daß keine Arrhythmien auftraten, spricht für einen Ausfall der Beta-Rezeptoren. Im EKG kamen eine intraventriculäre Leitungsstörung und eine Linksüberlastung zur Darstellung.

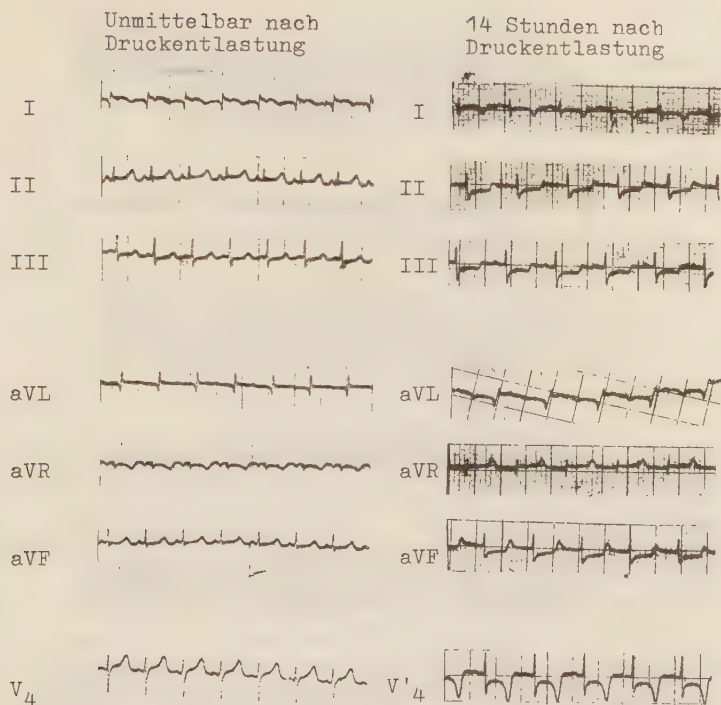
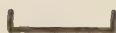


Abb.2a


1 s

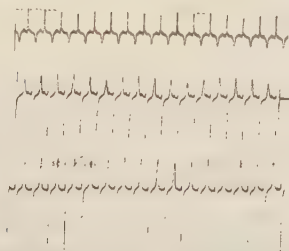


Abb.2b


1 s

Histologisch ließen sich diseminierte kleinherdige Nekrosen im Bereich der freien Wand des linken Ventrikels nachweisen.

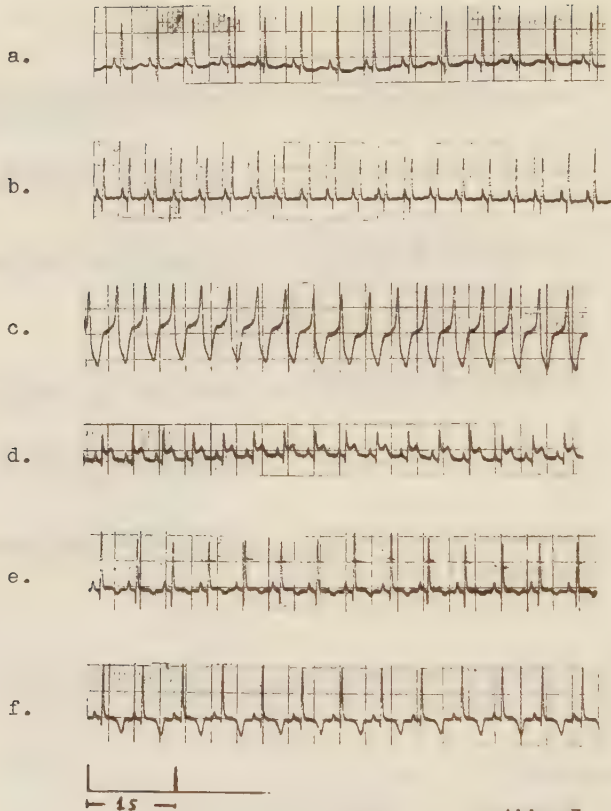


Abb. 3

Abb. 3: Affe Nr. 6. EKG-Abl. II

a. Ausgangs-Kurve. b. Sinustachycardie und zweigipfelige flache relativ breite T-Wellen während pIC-Steigerung ($p^D = 25$). c. Bei $p^D = 0$ Kammer-tachycardie während 30 Sekunden, danach: d. monophasisch deformierte Hebung der ST-Strecken wie bei subepicardischen Myocardläsion. e. ST-Strecke kehrt zur Null-Linie zurück. Tiefere Q-Zacken. (Unmittelbar nach der Entlastung). f. Ca. 90 Minuten danach tiefe negative T-Wellen mit physiologischen Q-Zacken.

Insgesamt schnelles Wechseln der EKG-Bilder. Kein typischer Infarktverlauf.

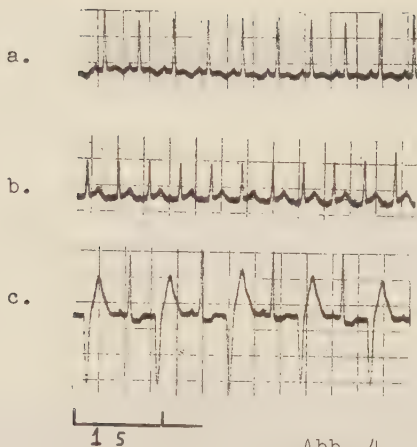


Abb. 4

Abb.4: Affe Nr.3.EKG Abl.II

a. Ausgangs-EKG. b. Während pIC-Steigerung nach Erreichen eines p^D von 0 treten Sinustachycardie auf, Amplitudenzunahme und Verbreiterung der T-Wellen mit relativer QT-Verlängerung. c. 2 Minuten danach vES in Bigemini-Form. Die ST-Strecken der normo-graderregten Kammerkomplexe sind gesenkt mit pre-terminaler T-Negativität.

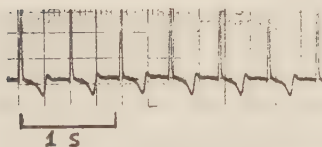


Abb.5

Abb.5: Affe Nr.10. EKG Abl.II

Konvexförmige Senkung der ST-Strecken und tiefe preterminale T-Negativität ca. 2 Stunden nach Entlastung des intracraniellen Druckes. Keine path. Q-Zacken.

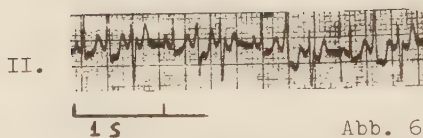


Abb. 6

Abb.6: Affe Nr.2. EKG Abl.II

vES in Trigemini-Form während 1 1/2 Minuten unmittelbar nach Entlastung des Hirndruckes.
(Nach Erreichen eines $p^D = 0$ erfolgte 30 Sekunden später die Entlastung).



Abb. 7

Abb.7: Affe Nr. 4. EKG Abl.II

a. Während der Hirnischämie phasenweise Bigeminus-sporadisch Trigemini. Die normograderregten Komplexe zeigen monophasisch deformierte Hebung der ST-Strecken wie bei subepicardischer Läsion.
b. Konvexförmige Senkung der ST-Strecke und tiefe T-Negativität ca. 1 Stunde nach der Entlastung.
Keine pathologischen Q-Zacken.

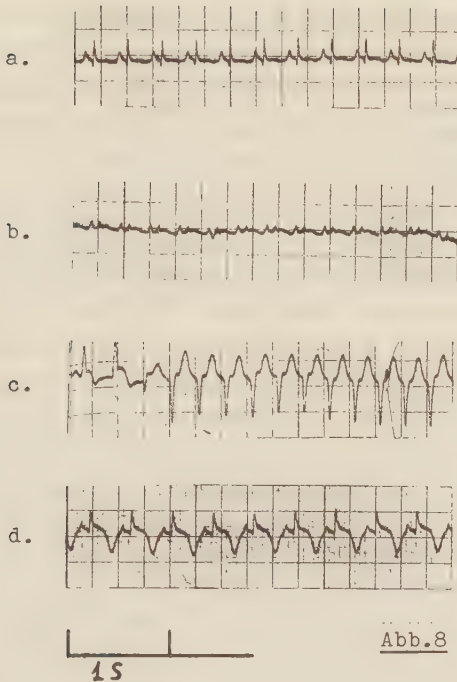


Abb.8

Abb.8: Katze Nr.2. EKG Abl.II

a. Ausgangs-EKG. b. Nach Beginn der cerebralen Kompression erhebliche Niederspannung (R kleiner als P) und Sinustachycardie während 28 Sekunden. c. Sekunden danach vES und KT während 90 Sekunden. Ein normotoper Schlag zeigt Hebung der ST-Strecke. d. Ca. 20 Stunden nach der Entlastung sehr tiefe T-Negativität mit QT-Zeitverlängerung bei noch gehobenen ST-Strecken. Keine pathologischen Q-Zacken. Mikroskopisch: diseminierte kleinherdige Nekrosen im Bereich des linken Ventrikels.

4. DISKUSSION

Intracranielle Hypertension führt zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz, zum Auftreten von Rhythmusstörungen und Verschiebungen der ST-Strecken und Verlängerung des QT-Intervalls im EKG u.a.

Diesen Erscheinungen geht immer ein meistens rascher Anstieg des arteriellen Systemdrucks voraus. Diese reflektorische Blutdruckerhöhung wird in der Literatur als Cushing-Reflex bezeichnet. CUSHING (1902) hat dieses Phänomen beschrieben und auf die zerebrale Ischämie zurückgeführt.

Das Zentrum dieses Reflexes soll nach HOFF und REIS (1969) in der Medulla oblongata, also unterhalb des Tentoriums, lokalisiert sein, nach KRAMER (1970) liegt es zum Teil auch im oberen Halsmark. THOMPSON und MALINA (1959) meinten es wird ausgelöst, wenn ein Druckunterschied oberhalb und unterhalb des Tentoriums besteht. Die Arbeiten von FITCH, Mc. DOWALL, ELLIS, PATERSON und HAIN (1970) sowie von MATAKAS, LEIPERT und FRANKE (im Druck) zeigen im Gegenteil, daß die Blutdrucksteigerung auftritt, wenn sich die intracranielle Hypertension gleichmäßig unterhalb und oberhalb des Tentoriums auswirkt. Die letzten Autoren zeigten ferner, daß das Ausmaß des Reflexes von der Relation Hirnperfusionsdruck zu anfänglichem arteriellen Druck abhängt.

Während des pIC-Anstiegs wird wahrscheinlich durch Erregung der Alpha-Rezeptoren der steile Anstieg des arteriellen Systemdrucks ausgelöst und in der folgenden Phase der Hirnischämie werden die Beta-Rezeptoren, die in der Peripherie die Alpha-Rezeptoren

neutralisieren, erregt. Im Herzmuskel soll gleichzeitig die Erregung der Beta-Rezeptoren zu Rhythmusstörungen führen.(LICHEY, MATAKAS, FUCHS. In Vorb.).

Daraus würde es sich ergeben, daß die beobachteten Arrhythmien nicht direkte Folge des gesteigerten arteriellen Systemdruckes sind, sondern eher eine Parallelerscheinung. Mit anderen Worten sollten dann die Herzrhythmusstörungen als eine zweite Phase des Cushing-Reflexes betrachtet werden.

Im medizinischen Schrifttum liegen zahlreiche Mitteilungen über EKG-Veränderungen bei intracraniellen Prozessen vor. Durch die Diskrepanz der Befunde und infolge der auffallend unterschiedlichen Meinungen hinsichtlich deren pathogenetischen Entstehung wird z.T. ein verwirrender Eindruck über die Ursache der Vorgänge vermittelt. Es wurden Herzrhythmusstörungen verschiedener Art beschrieben, und zwar supra- und ventriculäre Extrasystolen, wandernder Schrittmacher, Sinusarrhythmien, paroxysmale Tachycardien, Verschiebungen der ST-Strecken, Verlängerung der QT- bzw. der QU-Intervalle, Repolarisationsstörungen und prominente U-Wellen. Manche Autoren unterscheiden sogar zwischen charakteristischen und weniger charakteristischen EKG-Alterationen bei Läsionen des ZNS. Zu ersteren sollen verlängerte QT-Intervalle, große positive oder negative T-Wellen, Bradycardie und prominente U-Wellen zählen. Abnorm flache T-Wellen und Verschiebungen der ST-Strecken sollen zu den weniger charakteristischen Veränderungen gehören. Sie seien schwer zu unterscheiden von denen, die bei Kardiopathien, medikamentösen Einwirkungen und Elektrilyt-Haushaltstörungen auftreten.

(ABILDSKOW, 1970; ABILDSKOW, MILLAR, BURGESS, VINCENT, 1970).

Das Auftreten von den genannten EKG-Veränderungen durch direkte Reizung bestimmter Zonen des Mesenzefalon mit bekannten sympathischen Konexionen zeigten die experimentellen Arbeiten von BEATTIE, 1930; DIKSHIT, 1934; van BOGAERT, 1936; STORM VAN LEEUWEN, 1945; KORTEWEG, BOELES, TEN CATE, 1957; FUSTER, WEINBERG, 1960; PORTER, KAMIKAWA, GREENHOOT, 1962; MELVILLE, BLUM, SHISTER^{*)}, 1963; MAUCK, HOCKMANN, HOFF, VA, 1964; HOCKMANN, MAUCK, HOFF, VA, 1966. CHRISTIAN, 1954 und DELGADO, 1960 beobachteten auch Veränderungen des Herzrhythmus, des Blutdrucks und der Blutverteilung durch Stimulation umschriebener Stellen der Stirnhirnkongvexität, der orbitobasalen Rinde des Gyrus Cinguli und der Spitze des Temporalhirns. KARPLUS und KREIDL 1909, 1910, sahen schon bei experimentellen Arbeiten mit Katzen und Affen gewisse Beziehungen zwischen Sympathikus und cardiovasculärem System und zeigten ferner, daß ein subcorticales Sympathikuszentrum besteht, das auch viele Wochen nach Entfernung der Hirnrinde seine Erregbarkeit behielt.

BYER, ASHMAN, TOTH, 1947, machten erstmals auf die Ähnlichkeit der EKG-Veränderungen bei Patienten mit hypertensiven Encephalopathien und mit primärer Herzkrankung aufmerksam. Bei experimenteller Contusio Cerebri haben FERNANDO, MARIANO, GURDJIAN, HODGSON, 1969; Bradycardie, AV-Rhythmus- und Repolarisationsstörungen beobachtet, die Infarktbildern ähnelten. Diese Veränderungen waren jedoch vorübergehend und verschwanden nach Sekunden oder wenigen Minuten. Während pneumo-encephalographischen Untersuchungen traten vorüber-

^{*)} Silver

gehend Alterationen der T-Wellen und Sinusarrhythmien auf (BORDIUK, GELBAUD, STEEG, TASKER 1969).

Bei cerebrovasculären Insulten - besonders im Fall der subarachnoidalen Blutung - treten häufig ausgeprägte Störungen der Repolarisation auf, die die durch Ischämie bzw. Myocardläsion bedingten EKG-Bilder nachahmen und eventuell zur falschen Diagnose eines Myocard-Infarktes führen können (BEARD, ROBERTSON, ROBERTSON 1959).

Es bestehen Diskrepanzen zwischen den erhobenen Befunden, da sowohl in den klinischen Fällen, als auch bei den experimentellen Versuchen manche Autoren ein organisches Substrat am Herzmuskel verifiziert haben (LEVINE, 1953; KOSKELO, PUNSAR, SIPILÄ, 1964; GREENHOOT, REICHENBACH, 1969; HAMMERMEISTER, REICHENBACH, 1969; BURCH, SOHAL, SUN, COLCOLOUGH, 1969; KREUS, KEMILÄ, TAKALA, 1969; DOUGLAS, CLOWER, Mc.NAIR, 1970; CHOU, SUSILAVORN, 1969). Weitere Mitteilungen über Ischämie-ähnliche EKG-Veränderungen bei subarachnoidaler Blutung findet man auch in der Literatur ohne daß dabei Herzmuskelläsionen als Substrat nachgewiesen werden konnten (BURCH, MEYERS, ABILDSKOW, 1954; CROPP, MANNING, 1960; EFFERT, GROSSE-BROCKHOFF, RIPPERT, 1961; LICHTLEN, SCHAUB, 1962; FENTZ, GORMSEN, 1962; HERSCH, 1964; MANNING, WALLACE, 1968; HUNT, Mc.RAE, ZAPP, 1969; OFFERHAUS, VAN GOOL, 1969; CHUNG, MORGAN, 1969; ZULIK, 1969).

Im Gegensatz zu unseren Versuchen wurden bei diesen klinischen Fällen kaum Herzrhythmusstörungen beobachtet. Diese Tatsache läßt daran denken, daß sie nicht erfaßt wurden, weil während der flüchtigen Phase der schnellen Hirndrucksteigerung normalerweise keine EKG-Aufnahme erfolgt war.

Andererseits fanden ASCHENBRENNER, BODECHTEL, 1938; UMBACH, SCHEFFEL, 1955; BOTEZ, GAGEA, 1969 bei sonst herzgesunden Kranken infolge Hirntumoren ektopische Reizbildungen, AV-Rhythmus- und Veränderungen der EKG-Nachschwankung, die an das Vorliegen einer Myocardischämie bzw. Läsion denken ließen. Die Tatsache, daß unter den genannten Alterationen auch Rhythmusstörungen festgestellt wurden spricht dafür, daß sie auch bei langsamem intracraniellen Druckanstieg auftreten können.

Bezüglich der Bedeutung der intracraniellen Druckerhöhung muß aber berücksichtigt werden, daß die subarachnoidale Blutung von den zerebrovasculären Prozessen die häufigste Ursache der EKG-Veränderungen ist (NEUHAUS, 1967; CUNESCO, 1969). Die Tatsache, daß die Gefäße des Circulus Willisii autonome Innervation von Vagus und aus Fasern des cervicalen Sympathikus haben, spricht dafür, daß die intracranielle Hypertension nicht der einzige Faktor in der Entstehung dieser EKG-Alterationen ist. Nach POOLE, 1957, werden EKG-Veränderungen eher durch Reizung der Gefäße des Circulus Willisii als durch Stimulation kortikaler Gefäße und Hirnnerven - abgesehen von den IX und X - verursacht. In neun Fällen reiner meningialer Blutungen konnten BOUVRAIN, HOUDART, WIART, 1963, z.B. keine EKG-Alterationen feststellen.

Die Rolle der intracraniellen Druckerhöhung bei der Entstehung von pathologischen EKG-Bildern wurde von HEGGLIN, HOLZMANN, 1937 beobachtet. Sie berichten über eine erhebliche QT-Intervallverlängerung (0,59") bei einem Liquordruck über 300 mg Hg infolge einer intracraniellen Blutung. HERSCH, 1961, hatte bei Schädel-

traumen Sinusarrhythmien, negative T-Wellen in V_4 - V_6 und QT-Zeitverlängerung beobachtet.

Bei unseren tierexperimentellen Versuchen fanden wir ebenso diese von den oben angeführten Autoren beobachteten QT-Verlängerungen. Dieser Befund ließ sich sowohl nach Druckerhöhung, als auch nach Druckentlastung fast immer nachweisen, und zwar unabhängig von der Frequenz. Im Gegensatz zu ABILDSKOW, 1970; ABILDSKOW, MILLAR, BURGESS, VINCENT, 1970; FICHT, Mc.DOWALL, ELLIS, PATERSON und HAIN, 1970, fanden wir weniger konstant die Bradycardie und in keinem Fall beobachteten wir das Auftreten von prominenten U-Wellen.

Die Ischämieähnlichen EKG-Bilder traten meist lange nach der intracraniellen Druckentlastung auf und waren bei Tieren, die nach einer zerebralen Ischämie von 20 Minuten Dauer länger als 12 Stunden überlebten, irreversibel (K 2).

Es stellt sich nun die Frage, wie kommen diese EKG-Bilder zustande. Nach den Arbeiten von MANNING, COTTEN (1963), HAN und MOE (1964), GREENHOOT, REICHENBACH (1969); HAMMERMEISTER und REICHENBACH (1969); MALLIANI, FAGANI, RECORDATI und SCHWARTZ (1970), OTERO, SIERRA, ACUÑA, DOMINGUEZ (1970), LICHEY, MATAKAS, FUCHS (in Vorbereitung) und unseren Befunden - daß Arrhythmien fast immer simultan mit raschen Blutdruck-erhöhungen, die in Begleitung von pIC-Steigerungen einhergehen, auftreten - muß man annehmen, daß es sich dabei um einen direkten Effekt des Sympathikus auf das elektrophysiologische Verhalten des Myocards handelt. Daß wir gelegentlich nach Entlastung neben Blutdruck-

abfall ebenfalls Arrhythmien beobachteten, spricht auch dafür.

Die folgenden Arbeiten unterstützen ferner unsere Hypothese. GALLIVAN, LEVINE, CANZONETTI (1970) sahen nach transabdomineller Vagotomie Verlängerungen der QT-Intervalle und T-Negativität von V_3-6 sowie in Abtlg. I und II. Die von MELVILLE, BLUM, SHISTER (1963) nach hypothalamischer Stimulation herbeigeführten EKG-Alterationen konnten nach Durchschneidung des cervikalen Rückenmarkes aufgehoben werden. Die Studien von PORTER, KAMIKAWA und GREENHOOT (1962) erwiesen, daß nicht durch Vagotomie, sondern durch hohe spinale Durchtrennung, die durch Stimulation des ZNS induzierten EKG-Alterationen vorgebeugt werden konnten.

KAYE, Mc.DONALD, RANDALL (1961) haben gezeigt, daß prolongierte Reizung der Stellatum Ganglien bei Hunden eine auffällige Erhöhung des systolischen Druckes verursachte. Autoptisch fanden sie subendocardiale Blutungen vorwiegend im Bereich des linken Ventrikels. RANDALL, SZENTIVANYI, PACE, WECHSLER, KAYE (1968) zeigten, daß die Herzkammer von adrenergischen Fasern reichlicher versorgt werden, als von cholinergischen. Ferner fanden sie durch Stimulation distaler Äste der Herznerven eine deutliche Vermehrung der Kontraktionskraft in lokalisierten Bezirken des Myocards.

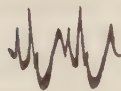
HOFFMANN, CRANFIELD (1964) zeigten mit ihren Arbeiten, daß die Intensität der Wirkung der autonomen Fasern über potentielle reizbildende Zellen variiert je nach Entfernung des autonomen Endteils und je nach Empfindlichkeit der Zellen. KIMATA (1965) konnte nach rechtsseitiger Stellektomie eine Senkung des ventriculären Norepinephrinengehalts in der rechten Kammer und

*) Silver

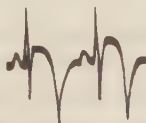
auch - wenn auch nicht so ausgeprägt - im Bereich der Vorderwand des linken Ventrikels demonstrieren. Nach linksseitiger Stellektomie sinkt die Konzentration der norphenischen Substanzen hauptsächlich im postero-lateralen Gebiet des linken Ventrikels. Nach Reizung der Stellatum Ganglien läßt sich die entgegengesetzte Wirkung beobachten. Nach rechtsseitiger Stellektomie konnten YANOWITZ, PRESTON, ABILDSKOW (1966) eine Verlängerung der Refraktärzeit in der Herzvorderwandmuskulatur und bei Stimulation eine Verkürzung feststellen. Nach linksseitiger Stellektomie oder Stimulation fanden sie Ähnliches im Bereich der Herzhinterwand.

Im Falle eines ausgedehnten Zungencarcinoms fand HUGENHOLTZ (1967) nach Hemiglossektomie und Lymphknotenausräumung der rechten Halsseite tiefe negative T-Zacken und verlängerte QT-Intervalle, die wahrscheinlich auf die Destruktion der sympathischen Faser in dieser Zone zurückgeführt werden sollten.

Bereits im Jahre 1910 hatten ROTHBERGER und WINTERBERG eindrucksvolle Veränderungen der Nachschwankung nach Reizung der Stellatum Ganglien beobachtet.



a. Reizung des
rechten Ganglions



b. Reizung des
linken Ganglions

Diese Erkenntnisse deuten auf das Vorhandensein einer relativ ungleichmäßigen Verteilung der adrenergischen Fasern im Herzmuskel hin. Dies läßt daran denken, daß eine unilaterale - totale oder partielle - sowie eine bilaterale gradmäßig unterschiedliche Störung des Sympathikus Tonus für die Genese abnormer EKG-Bilder verantwortlich gemacht werden kann. Wir wissen, daß nur ein Teil des Prozesses der Erregungsrückbildung in der EKG-Kurve zur Darstellung kommt (SODI-PALLARES, BISTENI, MEDRANO (1964), BURGESS, MILLAR, ABILDSKOW (1969), denn über 90% des elektrischen Phänomens werden dadurch annulliert, weil sich viele Myocard-bezirke während der Repolarisation gegenseitig neutralisieren. Diese Tatsache erklärt auch die Verlängerung der QT-Intervalle, die Verbreiterung und Alterationen der T-Zacken bei Veränderungen des adrenergischen Tonus und ihre Labilität bei ischämischen Zuständen (SODI-PALLARES, THOMSEN, SOBERON, FISHLEDER, ESTANDIA, BARBATO (1948), da sich unter solchen Verhältnissen unterschiedliche Refraktärzeiten innerhalb des Herzmuskels finden. Ebenso ist es zu verstehen, daß eine nach Belastung vorübergehend auftretende subendocardische Ischämie die Folgen einer bestehenden subepicardischen Ischämie neutralisieren und infolgedessen eine Pseudonormalisierung des EKG induzieren kann (SODI-PALLARES, MEDRANO, BISTENI, PONCE DE LEON, 1968).

Die Aufhebung elektrischer Effekte betrifft nicht nur die Rückbildung, sondern auch die Ausbreitung der Erregung, und zwar um 70- bis 90% (SODI-PALLARES, BISTENI, MEDRANO (1964), was auch die Morphologie der ventriculären Extrasystolen und Schenkelblockbilder verstehen läßt.

Wie wir bei unseren Versuchen hatten auch MILLAR, ABILDSKOW (1968) bei subarachnoidalen Blutungen und Hirntumoren manchmal zweigipfelige T-Wellen im EKG-Bild beobachtet.

Das Herz enthält nur Beta-Rezeptoren und ist eines der Catecholamin-reichhaltigsten Organe. Es hat eine spezifische Neigung, die zirkulierenden Amine zu gewinnen (AXELROD, 1965; FAWAZ, SIMAAN, 1963). Der direkte elektrische oder Nervenreiz sowie Anoxie und Stoffwechselgifte induzieren die Freisetzung beträchtlicher Mengen Norepinephrin aus dem Herzen (FAWAZ, SIMAAN, 1963; WOLLENBERGER, SHAHAB, 1965; WOLLENBERGER, 1967; SERRANO, CHÁVEZ-LARA, 1963).

Die Catecholamine haben eine positive Wirkung auf den Automatismus und auf den Inotropismus. Nach vorübergehender Vasokonstriktion tritt eine Vasodilatation der Coronarien mit folgender Vermehrung des Coronardurchflusses ein. Sie begünstigen die ektopische Reizbildung, stimulieren die Glykolyse und dadurch die ATP-Bildung. Jedoch ist diese metabolische Wirkung nicht so bedeutend wie der positiv inotrope Effekt und daraus resultiert eine relative Hypoxie bei vermehrter Coronardurchblutung (SODI-PALLARES, BISTENI, PONCE DE LEON, MEDRANO, 1971). Myocardnekrosen sind nach Infusion von Catecholaminen beschrieben worden (MORAVEC, HATT, 1969; BLOOM, CANCELLA, 1969; LUTMER, WEXLER, 1971; u.a.). Dabei handelt es sich primär um hypoxidotische Läsionen des Herzmuskels. Unter hypoxischen Verhältnissen zeigen sie eine lipolytische Aktion mit Erhöhung des freien Fettsäuren- und Triglyceridenspiegels im Blut, dadurch läßt sich eine Tendenz zur Triglyceridenablagerung beobachten

(CORCORAN, 1964; GOLD, ATTAR, SPITZER, SCOTT, 1965). Elektromikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich bei den hypoxidotischen Läsionen um Verdichtungen und Schwellungen der Mitochondrien, Aufhellungen des Grundsarkoplasmas, Auflockerung des Myofilamentenmusters, Schwellung des Zellkernes u.a. handelt. Diese submikroskopischen Veränderungen sind noch reversibel und treten bei allen hypoxidotischen Zuständen auf, können jedoch in das irreversible Stadium einer Nekrose übergehen. Bei der Entstehung der Nekrosen scheint ein zusätzlicher Faktor, nämlich die Umwelt der Zelle, eine entscheidende Rolle zu spielen. Dieses Milieu wird in erster Linie von der Mikrozirkulation bestimmt (POCHE, 1969). Durch diese entscheidende Rolle der Mikrozirkulation kann man sich die Zerstreuung der Myocardläsionen, wie andere Autoren berichtet haben LEVINE, 1953; GREENHOOT, REICHENBACH, 1969; KOSKELO, PUNSAR, SIPILÄ, 1964; u.a.), erklären. Außerdem kann man so die Diskrepanz der mikroskopischen Befunde verstehen. In diesem Zusammenhang erscheint uns allerdings wichtig, daß nicht in allen veröffentlichten Fällen eine ausführliche Untersuchung der Ultrastruktur vorgenommen wurde.

Die Rolle der Elektrolyten als Urheber der beschriebenen EKG-Veränderungen wurde gelegentlich erwähnt, jedoch fand man nie wesentliche Schwankungen des Serumgehalts. Unseres Erachtens sollte man die Variationen der Elektrolyten-Konzentration auf Organ-Ebene betrachten. Am Anfang der IV. Phase des Aktionspotentials hat man normalerweise die elektrischen Voraussetzungen innerhalb und außerhalb der Zellmembrane wieder restauriert. Nicht angeglichen sind jedoch die "ionischen Verhältnisse", die eines energetischen

Prozesses bedürfen (sogenannte Na^+ und K^+ - Pumpen), der aktiv das Ausströmen von Na^+ aus der Zelle und Einstömen von K^+ in die Zelle ermöglicht.

Die Mechanismen für den aktiven Na^+ und K^+ - Transport bedürfen Energie, die vom $\text{ATP/ATP}_{\text{ase}}$ - System geliefert wird. Seinerseits wird es von den Catecholaminen beeinflusst, indem sie - wie schon erwähnt - zur Vermehrung der ATP-Moleküle führen. Die Verkürzung oder Verlängerung der Refraktärperiode in einer bestimmten Zone des Myocards muß in erster Linie von der Beschleunigung oder Verlangsamung solcher in der Diastole stattfindenden Prozessen abhängen. Bei Vorliegen hypoxischer Verhältnisse jeglicher Art dürften die genannten Vorgänge gestört sein und dadurch Alterationen des EKG entstehen, die schließlich auf Variationen der intra- und extrazellulärer K^+ - Konzentration beruhen, ohne daß wesentliche Schwankungen des Serumspiegels bestehen.

Bei der Betrachtung der eigenen experimentellen Ergebnisse und aller einschlägigen Literatur ist zu beachten, daß alle Versuche unter Narkose durchgeführt wurden. Es ist bekannt, daß Anästhetika das Myocard gegenüber adrenergischen Substanzen sensibilisieren (KATZ, EBSTEIN, 1968). Die curarisierenden Agentien können selbst Arrhythmien auslösen und viele von ihnen erreichen ihre maximale Konzentration im Myocard (COHEN, HOOD, COLLING, 1968). Bei langdauernden Versuchen mit Dauerstimulierungs- und Registrierungsselektroden an weder narkotisierten noch curarisierten Katzen zeigten OTERO, 1970; OTERO, SIERRA, ACUÑA, DOMINGUEZ, 1970) durch Stimulation diverser zerebraler Strukturen, daß es im Gegensatz zu unseren und allen bisher gewonnen Ergebnissen

viel seltener zu Extrasystolen, jedoch eher zu Frequenzschwankungen kam. Es zeigte sich außerdem, daß es eine funktionelle Koordination zwischen verschiedenen Strukturen gibt. Der durch Stimulation der Zone H-1 von FORRELL induzierte wandernde Schrittmacher wird z.B. durch Stimulation des lateralen Hypothalamus inhibiert.

Es liegt nahe zu denken, daß diese Korrelation der verschiedenen Nuklei eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Vorbeugung von Herzrhythmusstörungen spielt. Infolgedessen könnte die Narkose durch Blockade dieser internukleären Korrelation das Auftreten von Arrhythmien begünstigen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden bei insgesamt 20 Tieren während experimenteller intracranieller Hypertension und während der folgenden Entlastung eine Dauer-EKG-Registrierung vorgenommen.

Als am häufigsten auftretende EKG-Veränderung fanden wir eine QT-Intervall-Verlängerung sowohl bei erhöhtem Hirndruck, als auch noch bei der nachfolgenden Entlastung.

Bei den meisten Tieren kam es unter intracraniellem Druckanstieg zu einer Frequenzsteigerung, nach Entlastung aber zu einer Frequenzminderung.

Unmittelbar nach dem raschen pIC- und pArt-Anstieg konnten fast immer Rhythmusstörungen ventriculären Ursprungs beobachtet werden (polytope Extrasystole, Bigeminus bzw. Trigeminus und Sekunden später öfters Kammertachycardie). In einzelnen Fällen wurden auch nach der Druckentlastung Rhythmusstörungen beobachtet.

Die T-Zacken wiesen im allgemeinen eine Positivität und Verbreiterung der Ausschläge auf, in der Regel mit Zunahme der Amplituden nach erhöhtem Druck und Abnahme derselben nach der Entlastung. In einzelnen Fällen, und zwar immer nach Druckentlastung, traten tiefe negative breite T-Zacken in Erscheinung. Manchmal wurden auch zweigipfelige T-Zacken beobachtet, besonders bei der Gruppe der Affen.

Nach unseren Ergebnissen und den zitierten Arbeiten könnten die beschriebenen EKG-Alterationen bei intracranieller Drucksteigerung am ehesten durch eine direkte Wirkung des Sympathicus auf das elektrophysic-

logische Verhalten des Myocards gedeutet werden. Weitere Untersuchungen dieser Phänomene mit gezielter Fragestellung scheinen erforderlich.

In der Klinik sollte es beim Auftreten von infarktverdächtigen EKG-Bildern bei fehlender cardiologischer Symptomatologie und Anamnese eventuell an das Vorliegen eines ZNS-Prozesses gedacht werden. In differentialdiagnostischer Hinsicht scheint uns folgendes wichtig zu sein:

Erstens, daß wir nie konstant pathologische Q-Zacken im EKG-Verlauf nachweisen konnten;

Zweitens, daß bei eigentlichen Myocard-Infarkten meistens keine QT-Intervallverlängerung, sondern eher Verkürzungen auftreten (bei cerebrovasculären Prozessen reicht manchmal der QT-Intervall bis zur RP-Distanz);

Drittens, die nach subepicardischen oder subendocardischen Ischämien auftretenden positiven oder negativen I-Zacken sind zwar symmetrisch, jedoch spitz und nie so breitbasig und plump mit teilweise abgerundeten, manchmal sogar gekerbten Kuppen, wie sehr oft bei cerebrovasculären Akzidenzen beobachtet wurde;

Viertens, die durch Coronarinfarkt bedingten EKG-Bilder zeigen nicht solche Tendenz zum raschen und häufigen Wechsel der elektrischen Landschaft, wie bei hypertensiven Encephalopatien.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ABILDSKOV, J.A.: Electrocardiographic wave form and the nervous system. *Circulation*. 41, 95-111 (1970)
- ABILDSKOV, J.A., MILLAR, K., BURGESS, M.J., and VINCENT, W.: The electrocardiogram and the Nervous System. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 13, 210-216 (1970)
- ASCHENBRUNNER, R., und BODECHTEL, G.: Über EKG-Veränderungen bei Hirntumorkranken. *Klin. Wschr.* 17, 298-302 (1938)
- AXELROD, J.: The Metabolism, Storage and Release of Catecholamines, *Recent Prog. Hormone Res.* 21, 597-622 (1965)
- BEARD, E.F., ROBERTSON, J.W., ROBERTSON, R.C.L.: Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage Stimulating Myocardial Infarction. *Amer. Heart J.* 58, 755-759 (1959)
- BEATTLE, J., BROW, G.R., LONG, C.N.H.: Physiological and anatomical evidence for the existence of nerve tracts connecting the hypothalamus with spinal sympathetic centers. *Proc. Roy. Soc.* 106 B, 253-275 (1930)
- BLOOM, S., CANCELLA, A.: Myocytolysis and Mitochondrial Calcification in Rat Myocardium after low doses of Isoproterenol. *Amer. J. Path.* 55, 373-391 (1969)
- BORDIUK, J.M., GELBAND, H., STEEG, C.N., TASKER, W.: Electrocardiographic changes in children undergoing pneumoencephalography. *Neurology* 19, 1217-1222 (1969)

BOTEZ, M.I., GAGEA, A.: Electrocardiographic Changes in Intracranial Expanding Processes. Psychiat. Neurol. Neurochir. 72, 269-277 (1969)

BOUVRAIN, Y., HOUDART, R., WIART, J.P.: Les modifications de l'électrocardiogramme au cours des affections cérébro-méningées. Arch.Mal.Coeur. 56, 650-664 (1963)

BURCH, G.E., MEYERS, R., ABILDSKOV, J.A.: A New Electrocardiographic Pattern Observed in Cerebrovascular Accidents. Circulation 2, 719-723 (1954)

BURCH, G.E., SCHAL, R.S., SUN, S.C., COLCOLOUCH, H.L.: Effects of experimental intracranial hemorrhage on the ultrastructure of the myocardium of mice. Amer.Heart J. 77, 427-429 (1969)

BURGESS, M.J., MILLAR, K., ABILDSKOV, J.A.: Cancellation of Electrocardiographic Effects During Ventricular Recovery. J. Electrocardiology 2, 101-108 (1969)

BYER, E., ASHMAN, R., TOTH, L.A.: Electrocardiograms with large upright T-waves and long QT-Intervals. Amer.Heart J. 33, 796-806 (1947)

CHOU, T.-C., SUSILAVORN, B.: Electrocardiographic Changes in Intracranial Hemorrhage. J.Electrocardiology 2, 193-196 (1969)

CHRISTIAN, P.: Die funktionelle Bedeutung der Hirnrinde für die Kreislaufregulation. Arch. für Kreislaufforschg. 21, 174-188 (1954)

CHUNG,E.K., MORGAN,E.J.: Electrocardiographic Changes in Subarachnoid Hemorrhage. W.Virginia Med. J. 65, 332-333 (1969)

COHEN,E.N., HOOD,N., GOLLING,R.: Use of whole. Body Autoradiography for determination of uptake and distribution of labeled muscle relaxante in the rat. Anesthesiology 29, 987-993 (1968)

CORCORAN,A.C.; Serum free fatty acid and pressor responses to norepinephrine in healthy subjects and in those with ischemic heart disease. Amer.Heart J. 67, 489-492 (1964)

CROPP,G.J., MANNING,G.W.: Electrocardiographic Changes Simulating Myocardial Ischemia and Infarction Associated with Spontaneous Intracranial Hemorrhage. Circulation 22, 25-38 (1960)

CUNESCO,V.: Les modifications de l'électrocardiogramme dans certaines affections et interventions cérébrales. Arch.Mal.Coeur 62, 461-475 (1969)

CUSHING,H.: Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. Am.J.Med.Sci. 124, 375-400 (1902)

DELGADO,J.M.R.: Circulatory Effects of Cortical Stimulation. 40, 146-171 (1960)

DIKSHIT,B.B.: The Production of Cardiac Irregularities by Excitation of the Hypothalamic Centres. J.Physiol. 81, 382-394 (1934)

- DOUGLAS, B.H., CLOWER, B.R., Mc. NAIR, J.L.:
Myocardial necrosis produced by experimental intracranial hemorrhage. I. Effects of pregnancy and hypertension. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 108, 576-579 (1970).
- EFFERT, S., GROSSE-BROCKHOFF, F., RIPPERT, R.:
Elektrocardiographische Befunde bei Subarachnoidalblutungen. *Dtsch.Med.Wschr.* 86, 1508-1513 (1961).
- FAWAZ, G., SIMAAN, J.: Cardiac Noradrenaline Stores.
Brit.J. Pharmacol. 20, 569-578 (1963).
- FENTZ, V., GORMSEN, J.: Electrocardiographic Patterns in Patients with Cerebrovascular Accidents. *Circulation* 25, 22-28 (1962).
- FERNANDO, O.U., MARIANO, G.T.Jr., GURDJIAN, E.S., HODGSON, V.R.: Electrocardiographic Patterns in Experimental Cerebral Concussion. *J. Neurosurg.* 31, 34-40 (1969).
- FITCH, W., Mc.DOWALL, D.G., ELLIS, F.R., PATTERSON, G.M., HAIN, W.R.: Effect of elevated intracranial pressure on cardiac output and other circulatory parameters. *Brit. J. Anaesth.* 42, 90-91 (1970).
- FUSTER, J.M., WEINBERG, S.J.: Bioelectrical Changes of the heart cycle induced by stimulation of diencephalic regions. *Exper.Neurol.* 2, 26-39 (1960).
- GALLIVAN, G.J., LEVINE, H., CANZONETTI, A.J.: Ischemic electrocardiographic changes after truncal vagotomy. *Jama* 211, 798-801 (1970).

GOLD,M., ATTAR,H.J., SPITZER,J.J., SCOTT,J.C.:
Effect of norepinephrine on myocardial free fatty
acid uptake and oxidation. Proc.Soc.Exp. Biol.& Med.
118, 876-879 (1965)

GREENHOOT,J.H., REICHENBACH,D.D.: Cardiac injury and
subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological and
physiological correlation. J.Neurosurg. 30, 521-531 (1969)

HAMMERMEISTER,K.E., REICHENBACH,D.D.: QRS changes,
pulmonary edema and myocardial necrosis associated with
subarachnoid hemorrhage. Am.Heart J. 78, 94-100 (1969)

HAN,J., MOE,G.K.: Nonuniform recovery of excitability
in ventricular muscle. Cir.Res. 14, 44-60 (1964)

HEGGLIN,R., HOLZMANN,M.: Klinische Bedeutung der ver-
längerten QT-Distanz im Elektrokardiogramm. Z.Klin.Med.
132, 1-32 (1937)

HERSCH,C.: Electrocardiographic changes in head injuries.
23, 853-860 (1961)

HERSCH,C.: Electrocardiographic changes in subarachnoid
hemorrhage, meningitis, and intracranial space-occupying
lesions. Brit.Heart J. 26, 785-793 (1964)

HOCKMAN,C.H., MAUCK,H.P., HOFF,E.C., VA,R.: ECG changes
resulting from cerebral stimulation II. A spectrum of
ventricular arrhythmias of sympathetic origin. Amer.
Heart J. 71, 695-700 (1966)

HOFF,J., REIS,D.J.: The Cushing reflex: Localization of
pressure-sensitive areas in brainstem and spinal cord
of cat.Neurologie 19, 308 (1969)

HOFFMAN, B.F., CRANFIELD, P.F.: The physiological basis of cardiac arrhythmias. Amer.J.Med. 37, 670-684 (1964)

EUGENHOLTZ, P.G.: Electrocardiographic changes typical for central nervous system disease after right radical neck dissection. 74, 438-441 (1967)

HUNT, D., Mc.RAE, C., ZAPF, P.: Electrocardiographic and serum enzyme changes in subarachnoid hemorrhage. Amer. Heart J. 77, 479-488 (1969)

KARPLUS, J.P. KREIDL, A.: Gehirn und Sympathicus. I.Mitteilung. Zwischenhirnbasis und Halssympathicus. Arch.ges.Physiol. 129, 138-144 (1909)

KARPLUS, J.P., KREIDL, A.: Gehirn und Sympathicus. II.Mitteilung. Ein Sympathicuszentrum im Zwischenhirn. Arch.ges. Physiol 135, 401-416 (1910)

KATZ, R.L., EPSTEIN, R.A.: The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. Aesthesiol. 29, 763-784 (1968)

KAYE, M.P., Mc.DONALD, R.H., RANDALL, W.C.: Systolic hypertension and subendocardial hemorrhages produced by electrical stimulation of the Stellate Ganglion. Circulation Res. 9, 1164-1170 (1961)

KIMATA, S.-I.: Distribution of cardiac sympathetic nerves. Jap.Circ.J. 29, 17-20 (1965)

KOSKELO, P., PUNSAR, S., SIPILÄ, W.: Subendocardial hemorrhage and E.C.G. changes in intracranial bleeding. Brit.Med.J. 1, 1479-1480 (1954)

KRAMER, W.: Acute lethal intracranial hypertension.
Psychiat.Neurol.Neurochir. 73, 243-255 (1970)

KREUS, K.E., KEMILÄ, S.J., TAKALA, J.K.: Electrocardio-
graphic changes in cerebrovascular accidents. Acts med.
Scand. 185, 327-334 (1969)

LEVINE, H.D.: Non-specificity of the electrocardio-
gram associated with coronary artery disease.
Amer.Med.J. 15, 344-355 (1953)

LICHEY, H.J., MATKAS, F., FUCHS, E.: Übertragungsmecha-
nismen beim Cushing-Reflex. (in Vorbereitung).

LICHTLEN, P., SCHAUB, F.: EKG-Veränderungen bei cere-
bralem Insult. Cardiologia 40, 159-168 (1962)

LUTMER, R.F., WEXLER, B.C.: Myocardial and serum lactate
changes during isoproterenol-induced infarction.
Amer.Heart J. 81, 516-520 (1971)

MALLIANI, A., PAGANI, M., RECORDATI, G., SCHWARTZ, P.J.:
Evidence for a spinal sympathetic regulation of cardio-
vascular functions. Experientia 26, 965-966 (1970)

MANNING, J.W., COTTEN, M.: Mechanism of cardiac arrhyth-
mias induced by diencephalic stimulation. Amer. J.
Physiol. 203, 1120-1124 (1963)

MANNING, J.W., WALLACE, R.W.: How do cerebral vascular
disorders induce ECG changes? Cardiologia 52, 267-274
(1968)

MATAKAS, F., LEIPERT, M., FRANKE, J.: Cerebral Blood Flow during Increased Subarachnoid Pressure. The Influence of Systemic Arterial Pressure. Acta Neurochir. 25, 19-36 (1971)

MAUCK, P. Jr., HOCKMAN, C. H., HOFF, E. C., VA, R.: ECG changes after cerebral stimulation. I. Anomalous atrioventricular excitation elicited by electrical stimulation of the mesencephalic reticular formation. Amer. Heart J. 68, 98-101 (1964)

MELVILLE, K. I., BLUM, B., SHISTER, H. N., SILVER, M. D.: Cardiac ischemic changes and arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. Amer. J. Cardiol. 12, 781-791 (1963)

MILLAR, K., ABILDSKOV, J. A.: Notched T-waves in young persons with central nervous system lesions. Circulation 37, 597-603 (1968)

MORAVEC, J., HATT, P.-Y.: Nécrose myocardique expérimentale provoquée par l'isopropylnoradrénaline. Étude au microscope électronique. Path. Biol. (Paris) 17, 585-595 (1969)

NEDLIHA, E. M.: Electrocardiographic observations in brain tumors. Kardiologie 10, 138-139 (1970)

NEUHAUS, J.: Zur Frage der Häufigkeit und Bedeutung von EKG-Veränderungen bei spontanen und traumatisch bedingten Subarachnoidalblutungen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, 655-660 (1967)

OFFERHAUS, L., van GOOL, J.: Electrocardiographic changes and tissue catecholamines in experimental subarachnoid hemorrhage. *Cardiovasc. Res.* 3, 433-440 (1969)

OTERO-COSTAS, J.B.: Estudio experimental del control de la función cardíaca por las estructuras diencefálicas y del sistema límbico. Tesis Doctoral, Santiago de Compostela. (1969)

OTERO-COSTAS, J.B., SIERRA, G., ACUÑA, C., DOMÍNGUEZ, R.: Influencia del diazepam sobre las modificaciones electrocardiográficas inducidas por estimulación de diversas estructuras cerebrales. *Rev. Clin. Esp.* 117, 407-414 (1970)

POCHÉ, R.: Über die kleinherdige hypoxidotische Herzmuskelnekrose und ihre Pathogenese. In der Studienreihe Boehringer Mannheim: Forum Cardiologicum 13, 27-68 (1970)

POOLE, J.L.: Vasocardiac effects of the circle of Willis. *Archs. Neurol. Psychiat.*, Chicago 78, 355-368 (1957)

PORTER, R.W., KAMIKAWA, K., GREENHOOT, J.H.: Persistent electrocardiographic abnormalities experimentally induced by stimulation of the brain. *Amer. Heart J.* 64, 815-819 (1962)

RANDALL, W.C., SZENTIVANYI, M., PACE, J.B., WECHSLER, J.S., KAYE, M.P.: Patterns of sympathetic nerve projections onto the canine heart. *Circ. Res.* 22, 315-323 (1968)

ROTHBERGER, J., WINTERBERG, H.: Über die Beziehung der Herznerven zur Form des Elektrokardiogramms. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 135, 506-558 (1910)

SEGURA, E.T.: Effect of forebrain stimulation on blood pressure, heart rate, and ST-T complex in toads. *Amer.J.Physiol.* 217, 1149-1152 (1969).

SERRANO, P.A., CHÁVEZ-LARA, B.: Biosíntesis y metabolismo de las catecolaminas: Consideraciones cardiovasculares. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 38, 721-737 (1968).

SHAHAB, L., WOLLENBERGER, A.: Freisetzung von Noradrenalin aus dem isolierten durchströmten Herzen bei akuter Anoxie und nach Gabe von Stoffwechselgiften. *Acta biol.med.german.* 19, 939-959 (1967).

SODI-PALLARES, D., BISTENI, A., MEDRANO, G.A.: Electrocardiografía y Vectorcardiografía deductivas. Bd.I. pp. 1-31. La Prensa Médica Mexicana, México (1964).

SODI-PALLARES, D., THOMSEN, P., SOBERÓN, J., FISHLEDER, B.L., ESTANDIA, A., BARBATO, E.: El Electrocardiograma intracavitario humano. pp. 80-83. Ed.: Instituto Nacional de Cardiología, México 1948.

SODI-PALLARES, D., MEDRANO, G.A., BISTENI, A., PONCE DE LEON, J.: Electrocardiografía clínica. Análisis deductivo. pp. 136-151. Ed.: Instituto Nacional de Cardiología, México 1968.

SODI-PALLARES, D., BISTENI, PONCE DE LEON, J., MEDRANO, G.A.: Electrocardiografía Poliparamétrica. Ed.: Instituto Nacional de Cardiología, México 1971.

STORM van LEEUWEN, W.: Arrhythmia Cordis door experimenteele Beschadiging van het Centrale Zenuwstelsel. (Thesis University of Leyden) Ed.Ydo: Leiden, 1945.

THOMPSON, R.K., MALINA, S.: Dynamic axial brain-stem distorsion as a mechanism explaining the cardio-respiratory changes in increased intracranial pressure. J.Neurosurg. 16, 664 (1959). (zit.nach FITCH et al. 1970).

UMBACH, W., SCHEFFEL, L.: Das EKG bei Störungen der zentralen vegetativen Regulation. Acta.Neuroveg. 12, 421-433 (1955)

VAN BOGAERT, A.: Hypothalamus et réactions cardiovasculaires d'origine centrale. Arch.int.Pharmacodyn. 53, 137-176 (1936)

WOILENBERGER, A., SHAHAB, L.: Anoxia-induced release of noradrenaline from the isolated perfused heart. Nature, Lond. 207, 88-89 (1965)

YANOWITZ, F., PRESTON, J.B., ABILDSKOV, J.A.: Functional Distribution of right and left stellate innervation to the ventricles: Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. Circ.Res. 18, 416-428 (1966)

ZULIK, R.: EKG-Veränderungen bei zerebrovasculären Insulten. Z.ges.Inn.Med. 24, 332-336 (1969)

Für ihre Unterstützung und Ratschläge habe ich Frau Dr. med. G. Ebhardt, Herrn Dr. med. C. Herrera-Güemes und Herrn PD Dr. med. F. Matakas zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Jorge Cervós-Navarro für die Überlassung des Themas sowie für die ständige Hilfe und richtungsweisende Anleitung für das Zustandekommen dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 5. März 1933 wurde ich, Clemente Soriano Bazán, in Zaragoza/Spanien als Sohn des Facharztes für Geburtshilfe und Gynäkologie Dr. Clemente Soriano-Pérez und dessen Ehefrau Isabel Bazán-Rodríguez geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich von 1941 bis 1950 das Gymnasium El Salvador in Zaragoza bis zum Abitur im Juni 1950.

Im Oktober 1950 begann mein medizinisches Studium an der medizinischen Fakultät der Universität von Zaragoza, wo ich im Juni 1956 den Arzt-Titel erlangte.

In den Jahren 1955 bis 1957 leistete ich mit Unterbrechungen meine volle Wehrdienstpflicht ab und wurde mit dem Grad eines Reserve-Offiziers entlassen.

Vom Jahr 1957 bis Juli 1959 arbeitete ich zunächst an der medizinischen Klinik und anschließend an der chirurgischen Poliklinik der Universität zu Zaragoza.

Mit einem Austauschstipendium kam ich nach Berlin und besuchte im Jahre 1960 als Gastarzt die Universität.

Seit Ende des Jahres 1960 bin ich in der inneren Abteilung des St.-Marien-Krankenhauses in Berlin tätig, wo ich meine internistische Fachausbildung abgeschlossen habe.

